

ANENCEPHALIE

Häufigkeit und Teratogenese

von

Hartwin L. Kolbe

aus

Königsberg (Pr.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

ANENCEPHALIE

Häufigkeit und Teratogenese

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Hartwin L. Kolbe
aus
Königsberg (Pr.)

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. Dr.H.Pauly
Referent: Priv.Doiz.Dr.G.Neuhäuser
Korreferent: Professor Dr. A. Windorfer
Tag der mündlichen Prüfung: 23.1.1973

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
Auftreten der Anencephalie in verschiedenen Ländern	1
Bedeutung der Anencephalie für das Studium von teratologischen und neurophysiologi- schen Problemen	3
II. Falldarstellung	6
III. Ätiologie und Teratogenese der Anencephalie	15
Jahreszeitliche Schwankungen	15
Auftreten der Anencephalie in Stadt- und in Landgebieten	16
Erblichkeit der Anencephalie	16
Mütterliches Alter und Geburtenzahl	17
Schwangerschaftsdauer	18
Geburtsgewicht	20
Geschlechtsverhältnis unter den Anencephalen	20
Teratogenese der Anencephalie	22
IV. Klinische Aspekte der Anencephalie	29
Überlebenszeit	29
Neurophysiologische Leistungen	29
Anencephalie und andere Körperorgane	32
V. Diskussion	34
VI. Zusammenfassung	36
VII. Literatur	38

I. Einleitung

Die Anencephalie ist die häufigste angeborene Mißbildung des Zentralnervensystems. Froschartige Gesichtszüge, kurzer Nacken, geschwollene Augen, Fehlen des Schädeldaches und "pflaumenkuchenartiges" Aussehen des meist freiliegenden Hirns machen die Diagnose dieser grotesken Anomalie einfach. Der Defekt ist so schwerwiegend, daß er mit dem Leben meist nur kurze Zeit vereinbar ist.

Die Häufigkeit der Anencephalie variiert von Land zu Land, selbst innerhalb eines Landes. Nach PENROSE (1957) war die Häufigkeit am höchsten in Belfast (Nordirland) mit 0,671 pro 100 Geburten, in Lyon (Frankreich) mit 0,012 pro 100 Geburten fast sechzigmal geringer. PENROSE zeigte auch, daß die Frequenz der Anencephalie von Westen nach Osten abnimmt: das Vorkommen in Dublin, Liverpool, Birmingham, London oder Zürich betrug 0,50, 0,32, 0,23, 0,16 und 0,05 pro 100 Geburten. Mit wenigen Ausnahmen betrug die Häufigkeit der Anencephalie auf dem europäischen Kontinent, in Afrika und in Asien unter 0,1 %.

Es ist schwierig, derartige Ergebnisse zu vergleichen, da verschiedene Zeitabschnitte erfaßt und unterschiedliche Methoden zur Ermittlung der Fälle angewandt wurden. PENROSE bezog sich meist auf klinische Protokolle, benützte aber auch Sterblichkeitsunterlagen. Aber auch wenn diese methodischen Unterschiede berücksichtigt werden, ist die Verbreitung der Mißbildung sehr variabel.

Auftreten der Anencephalie in verschiedenen Ländern

Während eines 6jährigen Zeitabschnittes (1961 bis 1966) verzeichnete CASSADY (1966) in Birmingham (Alabama) 444.325 Geburten; darunter waren 367 Anencephale 0,826 auf

auf 1000 Geburten). Wesentlich seltener war die Mißbildung bei der schwarzen Bevölkerung: Von 367 Anencephalen waren lediglich 29 schwarzer Hautfarbe, also nur 8 %. Im gesamten Staate Alabama betrug die Häufigkeit der Mißbildung unter der schwarzen Bevölkerung 0,179 pro 1000 Geburten, bei der weißen Bevölkerung jedoch 1,196 pro 1000 Geburten. NAGGAN (1968) fand in Israel in den Jahren zwischen 1958 und 1968 bei einer Untersuchung an 776 Fällen mit Anencephalie (und Spina bifida) eine Häufigkeit von 0,86 pro 1000 Geburten. Er beobachtete dabei die höchste Quote, nämlich 2,1 pro 1000 Geburten, unter Kindern von Müttern, welche vom Irak nach dem Iran emigriert waren. Die geringste Häufigkeit sah er bei Kindern israelischer Mütter. Das Vorkommen der Mißbildung stand in Beziehung zur Geburtenreihenfolge: 0,125 auf 1000 Geburten unter den Erstgebärenden, jedoch 2,40 pro 1000 Geburten bei 6- oder Mehrgebärenden. COLLMAN u. STOLLER (1968) verzeichneten zwischen 1954 und 1965 540 Anencephale in Viktorien (Australien) bei 753.097 Geburten. Demnach betrug die Häufigkeit von Anencephalie im Staate Viktorien während dieses 12jährigen Zeitabschnittes 0,72 pro 1000 registrierter Geburten (1 Anencephalus auf 1400 Geburten). BETHERAS (1962) fand am Royal-Women-Hospital in Melbourne 53 Anencephale (1949 bis 1958), eine Frequenz von 0,076 pro 1000 Geburten. GREEN (1964) stellte 1954 bis 1961 in Viktorien eine Rate von 0,048 pro 1000 Geburten fest. COLLMAN u. STOLLER (1968), die Aufzeichnungen von 3 großen Melbournen Frauenkrankenhäusern benutzten (20 % aller Geburten in Viktorien), errechneten eine Zahl von 0,072 pro 1000 Geburten für die Zeit von 1942 bis 1962. Schließlich fand JONES (1967), der sich auf Unterlagen des Sydneyer Krankenhauses stützte, insgesamt 56 Fälle von Anencephalie in 23 Jahren (1942 bis 1964), also ein Vorkommen von 0,074 pro 1000 Geburten.

Die Quote von 0,072 pro 1000 Geburten für das Vorkommen der Anencephalie im Staate Viktoria (1954 bis 1965) gilt wahrscheinlich für ganz Australien. Diese Angabe steht im Einklang mit der von PENROSE (1957) und GREEN (1964) für Asien und Weißafrika (weniger als 0,1 %), nicht jedoch mit den Häufigkeitszahlen für England oder die Vereinigten Staaten, die gewöhnlich etwa dreimal höher liegen: RECORD u. McKEOWN (1949) geben 0,231 pro 1000 Geburten für Birmingham, SMITHELLS et al. (1964) 0,327 für Liverpool an. COFFEY u. JESSOP (1957) fanden in Dublin eine Quote von 0,59, MacMAHON et al. (1953) in Rhode Island (USA) 0,193. Während eines Zeitraumes von 12 Jahren (1958 bis 1969) wurden in der Frauenklinik Groningen etwa 14.000 Kinder geboren; davon hatten 26 eine Anencephalie (1,85 pro 1000 Geburten).

BARSKY u. BEBIN (1967) wiesen auf folgende Differenzen des Auftretens der Anencephalie in verschiedenen Erdteilen hin: Unter der kaukasischen Bevölkerung 1,8 pro 1000 Geburten, im Orient 0,9, unter der farbigen Bevölkerung lediglich 0,3. In Irland wurde eine ungewöhnlich hohe Häufigkeit von 5,9 pro 1000 Geburten festgestellt, während in Japan das Vorkommen lediglich 0,6 pro 1000 Geburten betrug (Tab. 1).

Bedeutung der Anencephalie für das Studium von teratologischen und neurophysiologischen Problemen

Die Anencephalie bietet eine Möglichkeit, Lebensäußerungen von Medulla-, bzw. Mittelhirn- oder Hirnstammwesen zu erforschen; ein längeres Leben war bisher jedoch keinem dieser Individuen beschieden. Es kann der Einfluß übergeordneter Zentren auf die Entwicklung nachgeordneter Systeme untersucht werden.

Tabelle 1:

Vorkommen der Anencephalie in verschiedenen Ländern

Land bzw. Kontinent	Jahr der Erhebung	Anzahl / 1000 Geburten
Afrika (weiß)	1957	1,0
Afrika (farbig)	1957	0,3
Asien	1957	1,0
Australien	1954-65	0,72
Europäischer Kontinent	1957	1,0
England	1949-57	3,2
Groningen	1958-69	0,018
Lyon	?	0,12
Zürich	?	0,5
Irland	1957	5,9
Israel	1958-68	0,86
Japan	1957	0,6
Orient	1957	0,9
USA (Alabama)	1961-66	0,826
USA (Rhode Island)	1953	0,193

Die Anencephalie ist bedeutsam für das Studium der Teratogenese von Hemmungsmißbildungen des Neuralrohres, sowie kombinierter Verbildungen oder der Abhängigkeit dieser Entwicklungsstörungen vom Fehlen des Großhirns oder der Hypophyse.

Anencephale in ihren mannigfachen Erscheinungsformen können Hinweise geben für die Entwicklung einzelner Kerngebiete und deren Beziehungen zueinander. So läßt die Ausbildung von Kerngebieten in Medulla oblongata und Pons gegebenenfalls Rückschlüsse darauf zu, was primär vorhanden war. Andererseits bilden sich bestimmte Kerngebiete, wie das Corpus geniculatum, rindenähnlich um, wenn die übergeordneten Zellenzentren fehlen. Dies führte zur Annahme, daß einzelne Mißbildungen als physogenetische Atavismen anzusehen seien, während es sich eigentlich um Verbildungen handelt, die nur deshalb eine Ähnlichkeit mit Strukturen niederer Tiere haben, weil die Entwicklung höherer Zentren ausgeblieben ist.

Schließlich interessiert die Frage nach der Bildung des übrigen Nervensystems bei der Anencephalie: Regelmäßig fehlt mit dem Vorderhirn auch der Olfactorius. Die Nn. optici sind je nach Anlage des Diencephalon unterschiedlich ausgebildet, während bei anderen Fällen die Hirnnerven I und II sowie die Augenmuskelnerven fehlen. Häufig ist auch der Ursprung des Nervus VII und VIII atypisch.

Die Ausbildung des Schädel skeletts bei Anencephalie hat schon bei ERNST (1909) eine zusammenfassende Darstellung erfahren: Bei einzelnen Fällen fehlt ein ganzer Abschnitt der Wirbelsäule, und zwar derjenige, der am frühesten zur Differenzierung kommt; in diesem Gebiet fehlen auch Rückenmarksreste. Bei den meisten Fällen ist das Achsenskelett jedoch angelegt. Nach dorsoventraler Spaltung der Wirbel (Rhachischisis ventralis oder Rhachischisis totalis) fin-

den sich häufig zwei Chordaanlagen. Sonst bilden sich unvollständige Wirbel oder Keilwirbel; es können bei dieser Verbildung daher alle Formen von Wirbelanomalien, von der einfachen Platyrhachischisis bis zur Differenzierung einzelner Wirbel mit mangelndem Bogenschluß gefunden werden. Sieht man von den infolge Craniorhachischisis entstandenen Anencephalien ab, bei denen die seitlichen und dorsalen Knochen des Craniums nicht angelegt sind, so bleibt eine große Zahl von Fällen, die ein völlig geschlossenes, gut differenziertes Achsenskelett bis zur Schädelbasis oder bis zu deren Anfangsteilen hat, während der Schädel oben offen bleibt. Trotz des massiven Hirndefektes sind Augen und Nase meist vollständig entwickelt.

II. Falldarstellung

1. Weiblicher Anencephalus O.V.Z. (Krankenblatt Nr. 3687/1969), mit einem Geburtsgewicht von 3510 g und einer Länge von 53 cm; wurde erstmalig am 2. Lebenstag untersucht und bis zu seinem Tode im Alter von 4 Tagen klinisch beobachtet.

Familienanamnese: Zwei Geschwister der Großmutter (von 14 Geschwistern) sind als Neugeborene verstorben; nähere Angaben fehlen. Der Vater des Kindes hat 1961 eine Schädelbasisfraktur durchgemacht. Die Mutter stand in Behandlung wegen einer Cholelithiasis sowie wegen eines fraglichen Nierenleidens. Sie war deshalb, 25 Jahre alt, im 2. Schwangerschaftsmonat geröntgt worden. Eine 8jährige Schwester und ein 2jähriger Bruder sind gesund; 1966 erfolgte die Geburt von unreifen Zwillingen, welche kurz nach der Geburt verstarben.

Geburt (Stadt.Frauenklinik Bamberg): Das Kind wurde aus erster Gesichtslage entwickelt; Apgarnote 6. Infarzierung

der 700 g schweren Plazenta. Am Tag nach der Geburt wurde das Kind in die Kinderklinik Erlangen verlegt.

Aufnahmeuntersuchung: Anencephalus mit Encephalocoele. Protrusio bulborum sowie starke Einengung der Gehörgänge (Abb. 1). Cyanose sowie Ödeme der Extremitäten. Herzaktion regelmäßig (Frequenz 120/Min.); Herztöne waren rein. Abdomen weich, keine Resistenzen, Leber und Milz nicht tastbar vergrößert. Ausgeprägte Tonusvermehrung der Muskulatur. Keine weiteren Mißbildungen.



Im weiteren Verlauf fiel auf, daß das Kind bei jeder kleinen Berührung krampfte; die Atmung war dabei ruhig und gleichmäßig. Im Gesicht, an Händen und Füßen wurden Hämatome deutlich. Der Saugreflex war vorhanden, jedoch konnte das Kind nicht schlucken und würgte die zugeführte Milch wieder heraus.

Serologische Untersuchungen auf Toxoplasmose, Listeriose sowie direkter Coombstest negativ; Blutgruppe des Kindes OMNCcDee, der Mutter B Rh-positiv. Gesamtbilirubin bis 16,2 mg% ansteigend. Chromosomen-Analyse: Normaler weiblicher Karyotyp ($2n = 46/XX$).

Am dritten Tag kam es zu rascher Verschlechterung des Befindens mit Cyanose des Kopfes und Dyspnoe; dann traten Schnappatmung und Krampff Zustände mit blitzartigen, generalisierten Zuckungen auf. Exitus am folgenden Tag. Sektionsbefund (Pathologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg; damaliger Direktor: Professor Dr.E.Müller): Mißbildung des Schädels in Form einer Cranioschisis partialis mit partiellem Knochendefekt (Merokranie) frontoparietal in der Sagittallinie und taubeneigrößer Encephalocele in diesem Bereich; histologisch Anteile der Area cerebrovasculosa mit Ependym- und Plexusresten, jedoch kein Hirngewebe. Hypophyse nicht nachweisbar. Medulla oblongata und Rückenmark vorhanden. Beide Augen einschließlich der Fasciculi optici angelegt. Kleine, feste Nebennieren nach offenbar schwacher Funktion, unvollständig entfaltete Lungen mit den Zeichen einer massiven Fruchtwasseraspiration neben geringgradigem Ödem in den entfalteten Alveolen.

2. Weiblicher Anencephalus N. (Krankenblatt Nr.3452/1970, Kinderkrankenhaus München-Schwabing) mit einem Geburtsgewicht von 2.930 g bei einer Länge von 50 cm; wurde im Alter von 2 Stunden eingeliefert und bis zu seinem Tode im Alter von 2 Tagen klinisch beobachtet.

Familienanamnese unauffällig. Mutter 27 Jahre alt; Blutgruppe O/Rh-positiv, Antikörperbestimmung negativ.

Während der Schwangerschaft keine Krankheiten, keine Bluttransfusionen, keine Bestrahlungen oder Röntgenaufnahmen.

Für die Überlassung von Krankengeschichte und Bildern danken wir der Kinderchirurgischen Abteilung d.Städt.Kinderkrankenhauses München-Schwabing (Chefarzt:Priv.Doiz.Dr.H.Singer)

Spontangeburt in Epontolnarkose; Herztöne und Atmung während der Geburt normal. Placenta und Fruchtwasser unauffällig. Blutgruppe des Kindes B/Rh-positiv; direkter Coombs-test negativ. Das Neugeborene wurde mit der Diagnose Anencephalie in das Städtische Kinderkrankenhaus München-Schwabing verlegt.

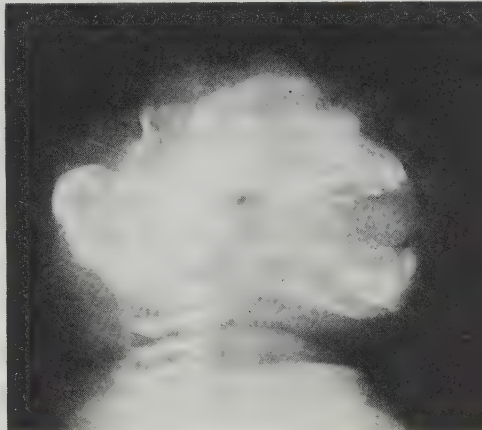
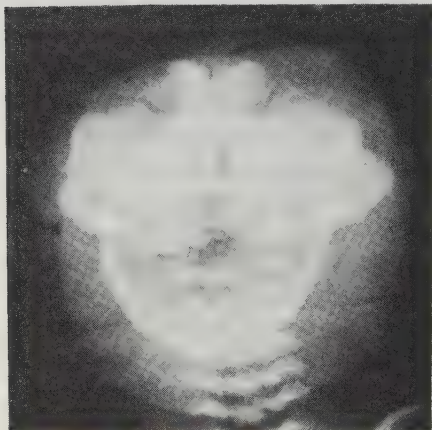
Aufnahmebefund: 2900 g schweres weibliches Kind mit den Zeichen der Reife. Anencephalie: Der gesamte Hirnschädel fehlt. Bulbi freiliegend, linkes Auge vollständig durch das Lid verdeckt, das rechte Lid wohl bei der Geburt hochgezogen, nicht ausgebildet. Die vorderen Gesichtsabschnitte liegen frei, hoher Gaumen ohne Spaltbildung. Hintere Stammhirnanteile häutig bedeckt (Abb. 2). Gesicht aufgedunsen und blau; übriger Körper rosig.



Auffallend lange Finger und lange, plumpe Großzehen sowie Sichelfüße beidseits; Ohren tiefsitzend und deformiert. Spontanbewegungen vorhanden. Mororeaktion überschießend, Muskeleigenreflexe sehr lebhaft auszulösen, Primitivreflexe vorhanden. Herztöne leise, rein und regelmäßig, Spontanatmung von wechselnder Frequenz. Lungen ausreichend

belüftet. Leber und Milz nicht tastbar vergrößert.

Röntgenaufnahme des Schädels in 2 Ebenen (Abb. 3):



Fehlende Kalotte; Sella und untere Abschnitte des Gesichtsschädels gut dargestellt. Von den Orbitalhöhlen sind nur die unteren Partien angelegt.

Elektroencephalogramm, bipolar von frontocentral beiderseits abgeleitet: Unregelmäßige Grundtätigkeit mit einer vorherrschenden Frequenz von 5 bis 6/Sec. und einer Amplitude bis 50 μ V, wechselnd von Delta- und Sub-Delta-Wellen unterlagert; daneben auch kurze, sehr flache Zwischenstrecken.

Exitus des Kindes nach 2 Tagen.

Sektionsbefund: Typischer Anencephalus mit krötenartiger Verformung des Schädels. Cranioschisis partialis mit ausgedehnten Kalottendefekten. Fehlende Schläfenbeinschuppen, deformierte Hinterhauptsschuppe. Kleinhirn rudimentär angelegt; Augen und Fasciculi optici ausgebildet. Atelektase beider Lungen bei Dreilappigkeit der linken Lunge. Hoch-

gradige Cyanose der Rachenschleimhaut, Cyanose von Leber und Milz. Stippchenförmige Blutungen in der Thymuskapsel und im Thymusparenchym.

3. Weiblicher Anencephalus S.M. (Krankenblatt Nr. 1396/1971) mit einem Geburtsgewicht von 2.440 g bei einer Länge von 42 cm; wurde im Alter von 2 Stunden eingeliefert und bis zu seinem Tode im Alter von 6 Tagen klinisch beobachtet.

Familienanamnese unauffällig; Mutter 23 Jahre alt.

Schwangerschaftsverlauf unauffällig, keine Erkrankungen, keine Medikamenteneinnahme. Geburt am errechneten Termin, spontan aus zweiter Hinterhauptslage; Apgarnote 10. Fruchtwasser und Placenta unauffällig. Das Kind wurde aufgrund einer Mißbildung in die Universitätskinderklinik Erlangen verlegt.

Aufnahmeuntersuchung: Kopfumfang 25 cm; Anencephalie. Zeichen der Reife; spontaner Bewegungsdrang; immer wieder einschließende Streckspasmen. Nur Gesichtsschädel ist vorhanden; der kleine Innenraum des Hirnschädels wird von den beiden Schläfenbeinen überdeckt; zum Hinterkopf hin tastet man auch das Occiput. Im Bereich der Sagittalnaht drängen sich blutig-rote Substanzen heraus (restliche Hirnanteile und Hirnhäute), im Bereich der kleinen Fontanelle sind Hirnanteile vorgelagert (Abb. 4). Bulbi beweglich; Augenschluß bei Lichteinfall; Pupillen mittelweit, reagieren gering auf Licht; links deutliche Katarakt. Nasenlöcher beidseits vorhanden, jedoch nicht sondierbar. Gehörgänge, soweit bei den engen Verhältnissen einsehbar, vorhanden; Ohrmuscheln gut ausgebildet und verknorpelt. Greifreflexe, Mororeaktion, Saugreflex vorhanden; Muskeleigenreflexe sehr lebhaft (PSR von der ganzen Tibiakante auslösbar), keine Kloni, jedoch wiederholt Streckspasmen. Kurzer, plumper Hals. Wirbelsäule

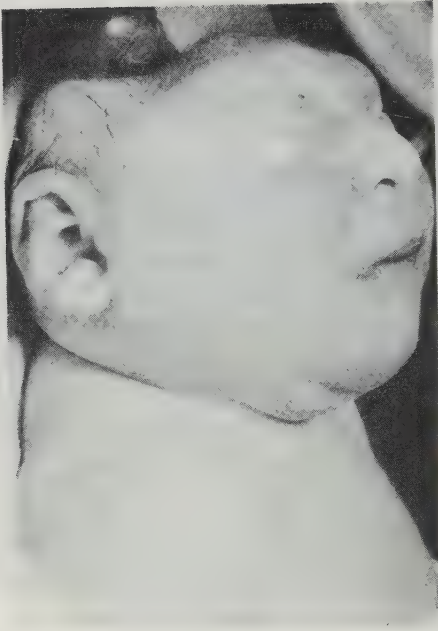


Abb. 4

unauffällig. An den Extremitäten keine Mißbildungen; deutlicher Hypertonus der Muskulatur. Herztöne rein und regelmäßig (Frequenz 140/Min.). Regelmäßige Spontanatmung. Hautcolorit rosig, Turgor normal. Lungen gut belüftet. Abdomen unauffällig.

Die Krampftätigkeit nahm im Laufe der ersten Lebenstage noch weiter zu. Am 3. Tag wurden wiederholt auch Kloni beobachtet. Nahrung wurde sondiert. Die vegetativen Funktionen (Stuhl und Urinentleerung) waren intakt. Am 6. Lebenstage kam es zunächst vorübergehend, dann aber dauernd zu Schnappatmung und allgemeiner Cyanose; das Kind verstarb am selben Tag infolge zentraler Atemlähmung.

Sektionsbefund: Cranioschisis partialis mit temporo-parietaler sowie occipitaler Schlußstörung in Form ausgedehnter Kalotten-

defekte, mit überhängender Area cerebrovasculosa im Bereich der Defekte. Histologisch ausgedehnte leukozytäre, zum Teil abszedierende Entzündung der Area cerebro-vasculosa. Fehlende Schläfenbeinschuppen, deformierte Hinterhauptschuppe neben rudimentären Stirnbeinschuppen. Rudimentäre Kleinhirnanlage in einer mangelhaft entwickelten gemeinsamen hinteren und mittleren Schädelgrube. Vorhandene Opticusstümpfe, vorspringende Augäpfel (Merokranie und Meroencephalie). Kleine, beidseits angelegte Nebennieren mit histologisch regelrechtem Rinden- und Markaufbau. Offenes Foramen ovale und offener Ductus Botalli; einzelne Blutbildungszellen in den Lebersinusoiden; Ikterus neonatorum; zahlreiche schleimgefüllte Bronchien.

3 a. Weiblicher Hydranaencephalus A.R. (Krankenblatt Nr. 1408/1965) mit einem Geburtsgewicht von 4.000 g und einer Länge von 55 cm; wurde erst am 2. Lebenstag untersucht und bis zu seinem Tode im Alter von 5 Tagen klinisch beobachtet.

Familienanamnese unauffällig; Mutter 40jährige VI-Para. 10jähriger Bruder, 7jährige Schwester und 4jähriger Bruder gesund.

Geburtsverlauf protrahiert (8 Stunden), Geburt aus Kopflage nach vorzeitigem Blasensprung. Fruchtwasseraspiration, Asphyxie. Wegen Schädelmißbildung bei Verdacht auf Hydrocephalus und wegen Auftreten von tonisch-klonischen Krämpfen der rechten Körperseite wurde das Kind vom Hausarzt eingewiesen.

Aufnahmebefund: Cyanose, Unterkühlung. Kopfumfang 41 cm; große Fontanelle nicht abgrenzbar, breit in die Sagittal- und Frontalnaht übergehend. Kleine Fontanelle kleinhand-

tellergrößer, in weite Lamdanähte übergehend. In diesem Bereich ausgedehntes Hämatom. Pupillen mittelweit, seitengleich, reagieren nicht auf Lichteinfall. Augenlider und Conjunctiven entzündlich gerötet, leicht ikterisch. Auf der Netzhaut mehrere fleckige Blutungen. Mororeaktion überschießend, Patellarreflexe gesteigert. Muskeltonus der Beine geringgradig vermehrt. Beide Hände gering nach außen abduziert, Fallhand rechts. Herzaktion regelmäßig, frequent. Lungen seitengleich beatmet, Atemtiefe und Frequenz wechselnd, über beiden Lungenflügeln Knisterrasseln. Leichte intercostale Einziehungen. Abdomen stark gespannt, Leber und Milz nicht zu tasten.

Serologische Reaktionen auf Toxoplasmose, Listeriose und Lues negativ. Im Liquor massenhaft Erythrozyten, einige Lymphozyten und vereinzelt segmentkernige Leukozyten.

Das Kind krampfte trotz entsprechender Medikamente andauernd, reagierte und schrie nicht. Die Ernährung gestaltete sich schwierig. Trotz Wärmezufuhr kam es zu Hypothermie und nach 3 Tagen zum Exitus.

Sektionsbefund: Hydranencephalie. Nahezu vollständige Einschmelzung beider Großhirnhemisphären einschließlich der Stammganglien und des Hypothalamus mit Bildung eines von schmalen Gliaarbensaum umgebenen, mit sanguinolentem Liquor gefüllten und die gesamte supratentorielle Schädelhöhle ausfüllenden Wassersack. Kleinhirn und Hirnstamm erhalten. Kammerseptumdefekt sowie offenes Foramen ovale; Aspirationspneumonie.

III. Ätiologie und Teratogenese der Anencephalie

Jahreszeitliche Schwankungen

McKEOWN und RECORD (1951) berichteten aus Birmingham von einer deutlichen Häufung der Anencephalie im Winter. EDWARD bestätigte 1958 dies für Schottland im Zeitraum von 1939 bis 1956: Das Auftreten im Winter war um etwa 30 % häufiger als im Sommer. LECK u. RECORD (1966) zeigten, daß seit 1955 in Birmingham und seit 1958 in Schottland die jahreszeitlichen Schwankungen im Auftreten der Anencephalie durch eine Zunahme unter den Sommergeburten überholt sind. Es ist deshalb möglich, daß verschiedene Ergebnisse gefunden wurden, weil die ausgewerteten Zeitabschnitte verschieden gewählt waren. LECK u. RECORD berichten allerdings, daß sich nach 1963 die jahreszeitlichen Schwankungen in Schottland, England und Wales offenbar wiederholen.

MacMAHON et al. (1953) fanden in den Jahren von 1936 bis 1952 an 5 Frauenkliniken in Rhode Island (USA) keine jahreszeitlichen Schwankungen im Auftreten der Anencephalie. Diese Angabe kann nur schwer als Vergleich dienen, da die Ergebnisse aufgrund von Klinikangaben gewonnen wurden. Auch die Berichte von SMITHHELLS et al. (1964) aus Liverpool für die Jahre von 1960 bis 1962 und WILLIAMSON (1965) aus Southampton für die Jahre 1958 bis 1962 reichen nicht aus, einen Zusammenhang zwischen Jahreszeit und Auftreten der Anencephalie zu sichern.

COLLMANN u. STOLLER (1968) legten ihren Untersuchungen den Monat der Konzeption zugrunde; dies ist günstiger, da viele Anencephale als Frühgeborene oder nach Übertragung geboren werden. Das Auftreten von Anencephalie war bei Konzeption im 2. Quartal (April bis Juni) und im 4. Quartal (Oktober bis Dezember) höher als in den übrigen Monaten. Eine Untersuchung über 4 Jahre hinweg erbrachte jedoch keine kon-

stanten Beziehungen. ALTER (1955) und HALLVI (1967) verzeichneten mehr Geburten in den kühleren als in den wärmeren Monaten; auch ihr Ergebnis kann jedoch nicht als stichhaltig angesehen werden, da ihnen eine entsprechende Statistik fehlte. CASSADY (1969) fand die höchste Geburtenziffer von Anencephalen im 3. Quartal (Juli bis September); auch er verwandte bei seinen Erhebungen als Ausgangspunkt den möglichen Konzeptionsmonat. Um festzustellen, ob zeitliche Häufung der Anencephaliegeburten in den Monaten Juli bis September reell ist, errechnete er das wirkliche quartalmäßige Vorkommen der Mißbildung (Zahl der Geburten mit Anencephalie pro 1000 quartale Geburten): Die Ergebnisse zeigten, daß die Anhäufung von Anencephaliegeburten während des 3. Quartals lediglich auf eine höhere Gesamtgeburtenrate während dieser Monate zurückzuführen war. Deshalb kam auch CASSADY zu dem Schluß, daß es kein jahreszeitlich gebundenes Auftreten der Anencephalie gibt.

Auftreten der Anencephalie in Stadt- und in Landgebieten

Das Vorkommen der Anencephalie in Städten ist identisch mit dem Auftreten auf dem Lande. COLLMANN u. STOLLER berichten von 0,74 pro 1000 Geburten für die Stadtgebiete und von 0,76 pro 1000 Geburten in den Landgebieten (1962 bis 1965).

Erblichkeit der Anencephalie

WIESE (1950) beschrieb konkordantes Auftreten der Anencephalie bei eineiigen Zwillingen und diskutiert eine endogene Ursache. Dabei könnte es sich entweder um eine nicht erbliche, dysplastische oder um eine erbliche, chromosomale Anlagestörung der befruchteten Eizelle handeln.

Im Rahmen einer großen Untersuchung über die Ursachen von Totgeburten in den Niederlanden stellte COLLMANN (1950) eingehende erbstatistische Erhebungen bei 181 Familien an, in denen Fälle von Anencephalie, Hydrocephalie, Spina bifida, Encephalocoele und andere Mißbildungen des Zentralnervensystems beobachtet worden waren: Für exogene Faktoren ergaben sich keine Anhaltspunkte; wahrscheinlich war die Erbbedingtheit dieser Mißbildungen, möglicherweise mit monomer-recessivem Erbgang. Peristatische Faktoren dürften zwar bei der Ausprägung dieser Mißbildungen eine Rolle spielen, könnten jedoch für die kausale Genese kaum ausschlaggebend sein. Blutsverwandtenehen bzw. Heiraten unter Sippenangehörigen sind als besonders disponierend anzusehen. Nach Familienuntersuchungen von GREBE (1953) müssen neben erblichen auch nicht-erbliche Formen der Anencephalie, also echte Phänokopien vorkommen.

Mütterliches Alter und Geburtenzahl

RECORD u. McKEOWN (1949) schlossen einen Zusammenhang zwischen mütterlichem Alter und dem Auftreten der Anencephalie aus, auch INGALLS et al. (1954) kamen zu dem gleichen Ergebnis.

Andererseits haben einige Autoren festgestellt, daß die Häufigkeit der Anencephalie mit dem Alter der Mutter zunehme: So berichteten COFFEY u. JESSOP (1957) von einer Häufung bei Müttern über 30 Jahren unter 137 Fällen von Anencephalie in Dublin (1953 bis 1955). EDWARDS (1958) beobachtete (1939 bis 1956) eine U-förmige Häufigkeitskurve mit wachsendem mütterlichem Alter. HALEVI (1967) verzeichnete zwar auch einen ansteigenden Trend mit zunehmendem mütterlichen Alter, stellte aber gleichzeitig fest, daß dieser statistisch nicht zu sichern sei.

SEITHELLS et al. (1946) fanden dagegen in Liverpool einen höheren Anteil von anencephalen Kindern bei Müttern unter 25 Jahren. Auch COLLMAN u. STOLLER (1962) konnten keinen Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Alter und dem Auftreten von Anencephalie in Viktorie (Australien) feststellen (1942 bis 1957), geringe Differenzen waren statistisch nicht bedeutsam. NAGGAN (1971) errechnete ein mütterliches Durchschnittsalter von 26,4 Jahren bei einer Standardabweichung von 6,1; gleichzeitig betrug das Durchschnittsalter aller Mütter 27,6 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,0.

Der Einfluß des mütterlichen Alters ist jedoch möglicherweise verantwortlich für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko für Anencephalie und der Geburtenfolge. Es besteht aber auch für ein erstgeborenes Kind, dessen Mutter schon in höherem Alter steht, ein vermehrtes Risiko (NAGGAN, 1971). CASSADY (1969) ermittelte ein mütterliches Durchschnittsalter von 24 Jahren, während das Alter der Väter 27 Jahre betrug. In 44 % der Fälle seiner Beobachtungen war das neugeborene Kind mit Anencephalie ein Erstgeborenes.

Zusammenfassend darf festgestellt werden, daß es keine bedeutende Differenz im Durchschnittsalter von Müttern der Anencephalen und von Müttern normal geborener Kinder gibt.

Schwangerschaftsdauer

COLLMANN u. STOLLER (1968) berichten, daß bei einer Gegenüberstellung von lebend und tot geborenen Anencephalen die zu spät Lebendgeborenen überwogen. (25,0 % und 7,2 %), wogegen fast die Hälfte der totgeborenen Kinder Frühgeborene waren (48,4 % : 20,6 %). Wenn man die Gesamtzahl der Geburten von Anencephalie mit einer Stichprobe aller Geburten vergleicht, fällt der höhere Anteil unreif Geborener (38,7 % verglichen mit 4,6 %) sowie der zu spät Geborenen (13,4 % : 0,3 %) auf (Tab. 2).

SMITHELLS et al. (1964) stellten ebenfalls fest, daß eine große Anzahl von Anencephalen zu früh geboren wurde; da aber ihre Einteilung der Schwangerschaftsperiode in Wochen nicht in Einklang steht mit den allgemein üblichen Angaben, kann kein echter Vergleich gezogen werden.

CASSADY (1971) bestimmte die Schwangerschaftsdauer bei 346 Neugeborenen: Die meisten waren zu früh geboren (58 % weniger als 37 Wochen), die wenigsten aber waren Frühgeborene im engeren Sinne (6 % weniger als 28 Schwangerschaftswochen). 43 % dieser Gruppe war nach Ablauf des normalen Schwangerschaftszeitraumes (37 oder mehr Wochen) zur Welt gekommen, nur 8 (2 %) waren zu spät geboren (mehr als 42 Schwangerschaftswochen). Das Geschlecht der Anencephalen scheint von Bedeutung: 61 von 120 männlichen Anencephalen (50 %) waren nach 37 Schwangerschaftswochen oder mehr geboren worden, während lediglich 86 von 226 weiblichen Anencephalen (37 %) die Zeichen der Reife aufwiesen (CASSADY, 1969).

Tabelle 2: Schwangerschaftsdauer bei lebend- und totgeborenen Anencephalen in Viktoria (Australien) (1962-1965), verglichen mit den normaler Geburten im gleichen Zeitabschnitt

	< 37 Wochen		37-42 Wo		> 42 Wochen		Gesamtzahl	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Lebend geborene Anencephale	14	20,6	37	54,4	17	25,0	68	100,0
Tot geborene Anencephale	61	48,4	56	44,4	9	7,2	126*	100,0
Gesamtzahl der Anencephalen	75	38,7	93	47,9	26	13,4	194*	100,0
Normale Geburten	116	4,6	2369	94,8	15	0,6	2500	100,0

* Schwangerschaftsdauer in 2 Fällen unbekannt.

(COLLMANN u. STOLLER, 1968)

Geburtsgewicht

CASSADY (1971) fand, daß 80 % der Anencephalen in Größe und Gewicht unterhalb der entsprechenden Norm lagen. Dabei fand er bei 333 beobachteten Anencephalen eine Spanne zwischen 227 g und 5.270 g.

Geschlechtsverhältnis unter den Anencephalen

COLLMANN u. STOLLER (1968) stellten fest, daß weibliche Anencephale doppelt so oft geboren werden (1,0 : 0,5 pro 1000 Geburten), daß es auch ein Überwiegen der weiblichen Anencephalen in jedem Jahr gab. Dieses häufigere Vorkommen weiblicher Anencephalen war auch dann zu finden, wenn man die lebend und die tot geborenen Kinder gesondert betrachtete, obwohl von 1962 bis 1965 die Häufigkeit bei den Totgeborenen größer war. Im Gegensatz dazu überwogen im gleichen Zeitabschnitt die männlichen Geburten gegenüber den weiblichen (auf 100 weibliche Neugeborene 106 männliche). Auch HALEVI (1967) fand 1950 bis 1963 in Israel ein Überwiegen weiblicher Anencephaler (lebend und tot geboren) in einem Verhältnis von 0,79 : 0,43 pro 1000 Geburten. CASSADY (1971) bestätigte dieses 2:1 Verhältnis: Bei seinen Untersuchungen verzeichnete er 232 weibliche und 131 männliche Anencephale. BARSKY u. BEBIN (1967) fanden ein noch deutlicheres Überwiegen der weiblichen Anencephalen mit einem Verhältnis von 3:1.

NAGGAN (1971) kommt dagegen zu der Angabe von 44,1 % männlicher Anencephalen; ein noch höherer Anteil des männlichen Geschlechtes wurde in New York unter der farbigen Bevölkerung mit 54 % verzeichnet. Auch in Alabama betrug der Anteil männlicher Anencephaler 41 % unter der farbigen Bevölkerung, während er unter der weißen Bevölkerung dieses Staates mit 37,5 % nicht viel niedriger lag.

Tabelle 3: Verhältnis im Vorkommen von männlichen und weiblichen Anencephalen (lebend- und totgeboren) im Staate Viktoria (1962 - 1965)

Jahr	Zahl aller Geburten		Zahl der Geburten mit Anencephalie				Häufigkeit aller anencephalen Geburten pro 1000 Geburten	
	m	w	lebendgeb.		totgeboren		m	w
1962	34,268	32,397	10	9	4	14	0,41	0,71
1963	34,384	32,062	6	15	12	18	0,52	1,25
1964	33,905	31,851	3	7	10	13	0,38	1,04
1965	32,869	31,428	8	10	15	23	0,70	1,02
1962/65	135,426	127,738	27	41	41	68	0,50	1,00

(COLLMANN u. STOLLER, 1968)

So ist ein unterschiedlich häufiges Auftreten der Anencephalie bei den Geschlechtern (Tab. 3) in verschiedenen Erhebungen zwar klar zu erkennen; es konnte aber bisher keine befriedigende Erklärung dafür gefunden werden. Eine unterschiedlich große intrauterine Absterberate könnte verantwortlich sein.

Teratogenese der Anencephalie

Bei der zur Anencephalie führenden Entwicklungsstörung wird gewissermaßen das Stadium der offenen Medullarinne im Zusammenhang mit dem Ektoderm beibehalten.

Es wird nur die knöcherne Schädelbasis gebildet, welche von der Dura, einem flachen blutgefäßreichen Rudiment des Gehirns (Area cerebrovasculosa) und den weichen Hirnhäuten bedeckt ist; über diesem Bezirk fehlen Knochen und Haut (Akranie). Die aus der Rathke'schen Tasche entstehende Adenohypophyse ist vorhanden, während die Neurohypophyse ebenso wie das Gehirn fehlt. Die Nebennierenrinde ist offenbar in Abhängigkeit vom Fehlen der Neurohypophyse und des Zwischenhirns unterentwickelt, ihre inneren Rindenschichten fehlen ganz.

Da wegen der mangelnden Ausbildung des Stirnbeines die Augen stark vorspringen, da ferner der Kopf nach hinten geneigt, der Hals kurz und breit ist, entsteht die Ähnlichkeit mit einem Krötenkopf.

Ist etwas mehr Gehirns substanz vorhanden, so bildet sie einen nach außen hängenden Wulst (Hemikranie): es treten dann auch Teile des Schädelknochens auf, zunächst des Stirnbeins, auch der anderen platten Knochen. Je mehr der knöcherne Schädel ausgebildet ist, umso stärker ragt das mißgebildete Hirn aus einer teilweise knöchern umschlossenen Höhle hervor.

Die Teratogenese der Anencephalie findet ihre Erklärung in der Entwicklungsgeschichte des Zentralnervensystems: Zunächst wird im Ektoderm der Medullarwulst angelegt, welcher sich zum Medullarrohr schließt und vom Ektoderm ablöst. In die Tiefe verlagert, wird das Medullarrohr von verschiedenen bindegewebigen und einer knöchernen Hülle umgeben. Störungen dieses Entwicklungsvorganges (dysraphische Störungen) führen nicht nur zu Mißbildungen am Zentralnervensystem, sondern auch zu mangelhafter Entwicklung seiner Hüllen. Flüssigkeitsansammlungen unterschiedlicher Lokalisation und Ausdehnung können entstehen, z.B. bei der Hydranencephalie, wo die "Großhirnhemisphären" dünnwandige mit Liquor gefüllte Blasen sind, während die Wände nur von den weichen Hirnhäuten gebildet werden und gelegentlich noch Reste der Hirnrinde enthalten. Die basalen Ganglien und das Kleinhirn sind normal angelegt. Sowohl exogene als auch endogene Noxen können diese Entwicklungsprozesse stören; peristatische Ursachen stehen im Vordergrund, gelegentlich beobachtetes familiäres Vorkommen darf nicht a priori mit Erblichkeit gleichgesetzt werden. MORGAGNI (1761) vermutete, daß die Anencephalie Folge der Ruptur eines hydrocephalen Cerebrum sei. Diese Erklärung befriedigt jedoch nicht. VON RECKLINGHAUSEN (1886) stellte fest, die Anencephalie entstehe durch Hemmung beim Schluß des Neuralrohres. Diese These wurde von STERNBERG (1929) bestätigt, der 4 bis 8 Wochen alte menschliche Embryonen untersuchte: Das unbedeckte Nervengewebe degenerierte, übrig blieb eine Area cerebrovasculosa oder eine völlig aufgelöste Neuralplatte.

Das Fehlen des Schädeldaches bei der Anencephalie ist verursacht durch mangelnde Entwicklung der Knochen des Schädeldgewölbes: Wird die Entwicklung des Gehirns gestört, werden auch die knöchernen Schädeldachelemente nicht gebildet. Durch experimentell an Mäusen hervorgerufene Anencephalie konnten BARSKY u. BEBIN (1967) zeigen, daß

der teratogene Effekt von Medikamenten, Röntgenstrahlen usw. nach dem Entwicklungsstadium der Gastrulation einsetzen muß. Auf den Menschen übertragen, würde dies der Periode zwischen dem 16. und 26. Tag nach der Konzeption entsprechen.

Bemerkenswertes Charakteristikum der Anencephalie ist, daß im allgemeinen die Augen relativ gut entwickelt sind. Bei der Entstehung der Augen kommt es am 16. Tage nach der Konzeption zu Vertiefungen am Vorderende des noch offenen Neuralrohres. Um den 18. Tag bilden sich die Augenbecher aus und verlieren den Kontakt zum Ektoderm. Um den 22. Tag formen sich die Arteriae hyaloideae aus dem vaskulären Mesoderm, um den 24. Tag stülpen sich die Augenbecherbläschen ein, um den 27. Tag haben sich die Augenbläschen voll ausgebildet. Gleichzeitig entwickeln sich die cerebralen Hemisphären. - Um den 30. Tag hat sich das Linsenbläschen vom Oberflächenektoderm losgelöst und erhält Verbindung mit dem Augenbecher. Es ist zu vermuten, daß die frühe Trennung des Augenbläschens von der Neuralplatte und seine ständige Blutversorgung durch die Arteriae hyaloideae als wichtige Faktoren für eine normale Entwicklung der Augen, trotz Auftretens einer Anencephalie anzusehen sind.

Die kritische Zeit für eine Schädigung der Entwicklung des vorderen Endes des Neuralrohres ist die 4. Woche der intrauterinen Entwicklung. Der Zeitpunkt einer Schädigung ist wichtiger als die Art der Noxe: Medikamente oder Röntgenstrahlen, aber auch andere Einflüsse, die das sich rasch entwickelnde Vorderende des Embryos in der 4. Woche der Entwicklung schädigen, können deshalb für die Entstehung einer Anencephalie verantwortlich sein.

THIERSCH berichtete von 12 Frauen, die Aminopterin eingenommen hatten, um einen Abort herbeizuführen: Eine 25 Jahre alte Erstgebärende nahm 20 mg Aminopterin 3 Tage lang ein,

beginnend am 17. Schwangerschaftstag; das Kind, 6 Wochen zu früh geboren, hatte die typischen Merkmale der Anencephalie und lebte 12 Tage. Diese klinische Beobachtung würde die Hypothese stützen, daß gewisse Medikamente, in der kritischen Entwicklungszeit genommen, eine Anencephalie auch beim Menschen hervorrufen können. Toxizität, Dosierung, Zeit der Verabreichung, aber auch kindliche Erbfaktoren sind wahrscheinlich zusätzlich von Bedeutung, wenn Arzneimittel beim Menschen teratogen wirken.

1958 vertraten VOGEL u. McCLENAHAN die Ansicht, daß die Anencephalie einer anomalen Entwicklung des cerebrovasculären Stammes zuzuschreiben sei. Es ist denkbar, daß die Schädigung durch Medikamente oder Röntgenstrahlen eher auf die Gefäßentwicklung als auf das Nervenepithel selbst einwirkt.

Das Fehlen des Gehirns bei Anencephalie kann eine auf den Kopf beschränkte Form der kompletten Rachischisis sein oder aber eine Hypoplasie des bereits angelegten Neuralrohres mit mehr oder minder vollständigem Schluß und entsprechender Rückresorption des hypoplastischen Materials. Schließlich könnte auch eine Entwicklungshemmung bei primär amniogener Ursache oder infolge extra-amnialer Entwicklung des Schädels zur Mißbildung führen.

Bei der Großhirnlosigkeit durch Rachischisis ist das Kopfskelett mit den erwähnten Veränderungen erhalten. Sofern nicht eine Differenzierung vollkommen ausgeblieben ist, wird das Nervensystem entsprechend dem Rinnenstadium mit einer Grundplatte bis in das Gebiet der rostralen Chorda und einem entsprechenden Grundplattengebiet ausgebildet; der Flügelplattenbereich ist meist reduziert. Bei manchen Embryonen kann man gewissermaßen die His'schen Platten verfolgen: Hier liegt nämlich hinter dem embryonalen Boden- und Grundplattengebiet noch das Flügelplattengebiet in

Gestalt eines Wulstes, der an das Diencephalon erinnert. Bei etwas älteren Embryonen jedoch setzen bereits Rückbildungsvorgänge in erheblichem Maße ein, so daß wir bei Foeten vom 7. Monat an nur noch die Area medullo- oder cerebrovasculosa antreffen. Wird jedoch das Neuralrohr primär geschlossen, ist das Skelettsystem für gewöhnlich intakt; allerdings können auch Störungen im sekundären Schluß angetroffen werden.

Sieht man von den infolge Craniorachischisis entstandenen Anencephalien ab, bei denen die seitlichen und dorsalen Knochen des Craniums nicht angelegt sind, bleibt eine große Zahl von Fällen, bei denen ein geschlossenes und wohl differenziertes Achsenskelett bis zur Schädelbasis oder noch bis zu deren Anfangsteilen vorliegt, während der Schädel völlig offen bleibt. Hier haben wir es mit Formen der Anencephalie zu tun, bei denen es sich um eine Entwicklungsstörung oder Rückresorption des differenzierten, auf jeden Fall schon ausgebildeten Gehirns handelt (OSTERTAG).

BIVETTI untersuchte 6 Keimlinge, die einen Defekt in der Anlage der noch rein bindegewebigen Schädelkalotte hatten, durch den das Gehirn prolabierte. 3 Keimlinge hatten den Defekt im Bereich der Scheitelbeuge: Hier waren Teile des Mes- und Diencephalons vorgefallen. Bei den übrigen lag der Defekt in der Stirnregion: Hier waren nicht selten die Knochenanlagen des Neurocraniums vorhanden. Zu dieser Gruppe von Anlagestörungen gehört auch die Exencephalie, bei der an der Schädelbasis nur gewisse Althirnteile gefunden werden, während das übrige Gehirn oberhalb in einer mehr bindegewebigen Kapsel liegt. Diese Verbildung führt zu Rückresorptionsvorgängen, die meist schon während der Schwangerschaft einsetzen. So vertritt PEKELSKY (1921) ähnlich wie MARBURG (1943) die Auffassung, daß nur intrauterine Prozesse zur Anencephalie führen, da sie sehr

rasch und ohne Zerfallsresiduen ablaufen können. Allerdings kann er die entzündlichen Veränderungen nicht erklären und bezeichnet Gefäßektasien als Hämorrhagien. Die Auffassung, daß die Anencephalie sich ausschließlich auf die vorderen Hirnabschnitte beschränke und diese infolge mangelnden Schlusses nach außen verlagert worden seien, wird von HUNTER (1934) bestätigt: Er beschrieb ein Stadium ohne Rückresorption, wo bei mangelndem Schluß des Schädel skeletts die das Großhirn bildenden Flügelplattenanteile extravertiert waren. Die Meinung, eine Anencephalie sei das Resultat einer prozeßhaften Rückbildung des angelegten Hirnes, vertritt auch ANDRÉ-THOMAS (1950).

Die Untersuchungen berechtigen zur Unterscheidung des Hirnmangels bei der Rachischisis als Schlußstörung gegenüber den übrigen Anencephalien. Allerdings wird die Determinationsperiode für diese gewöhnlich zu spät angegeben; denn das Hirn formt den Schädel. Außerdem ist bei diesen Anencephalien meist nur das prächordale Nervensystem, d.h. das gesamte Flügelplattengebiet betroffen; ein Bodenplattengebiet finden wir noch im Mittelhirn. Es induziert frühzeitig Grundplatten, die bis in das Gebiet der Corpora mamillaria reichen, diese induzieren wiederum frühzeitig die basalen Flügelplatten des Zwischenhirns. Das dorsale Zwischenhirngebiet und die Großhirnhemisphären entstehen erst viel später.

Wir müssen also grundsätzlich zwischen der Anencephalie als Ausdruck eines Teilsymptoms der Craniorachischisis und der Anencephalie als hypoplastische Anlage mit Rückresorption unterscheiden; was als Hirnrest bei der Schädelbasis verbleibt, stimmt weitgehend überein. Bei der Holokranie (ERNST) ist nur das Os tribasilare vorhanden; die Occipitalschuppe fehlt, so daß kein Foramen occipitale gebildet werden kann. Der Hirnrest der Area cerebrovasculosa liegt auf der rudimentären Schädelbasis. Die Area besteht im wesentlichen aus Gefäßen und Nervensubstanz und enthält

oft epithelausgekleidete Hohlräume; in der Nervensubstanz finden sich selten Nervenzellen, sondern fast nur gliöse Elemente. Eine Ausdifferenzierung zum Ependym findet sich meist nur in der medialen Rinne; die seitlichen Hohlräume enthalten Plexusanteile. Das medial gelegene Ependym bildet häufig weitverzweigte Schläuche, deren Zellen auch an die des primären Medullarrohrs erinnern können. Das oft überschießende Wachstum des Ependyms am Ende des epichordalen Neuralrohres erinnert an die Ependymome des 4. Ventrikels; dies dürfte durch primitive Induktion infolge der reichen Gefäßversorgung zu erklären sein.

OSSENKOPP (1932) kam zu dem Schluß, daß die Anencephalie das Ergebnis einer Entwicklungshemmung, und zwar einer Störung des normalen Schlusses des Medullarrohrs im Bereich des Hirnteiles der Medullarplatte sei. Er sieht die Gegend des mittleren Rautenhirns als Prädispositionsstelle für diese Störung an.

Entsprechend der mangelhaften Anlage des Großhirns ist das Kleinhirn bei der Anencephalie entweder gar nicht oder nur rudimentär ausgebildet. Beginnt die Arraphie, d.h. das Rinnenstadium, bereits auf der Höhe des obersten Cervikalmarks oder der Medulla oblongata, bleiben Nachhirn und Mittelhirn ebenfalls offen: Als Kleinhirnanlage finden sich lediglich Teile des Flocculus mit dem seitlich gelegenen Plexus. Häufig ist bei Arraphie das Neuralrohr jedoch bis zum Mittelhirn geschlossen; erst rostral vom Zwischenhirn findet sich nur noch eine mehr oder minder gut erkennbare Hirnanlage: In diesen Fällen kann auch der rostrale Teil des Kleinhirns primitiv angelegt sein. Gelegentlich finden sich auch Anlagen der Dachkerne; eine Entwicklung des Neocerebellums ist nicht beobachtet worden. Für gewöhnlich sind bei den Anencephalen die basalen Teile, also das Boden- und Grundplattengebiet einigermaßen differenziert, während das Gebiet der Flügelplatten fehlt oder stark hypoplastisch ist.

Körperschäden und Verbildung des Gehirns wurden vielfach auf dieselbe Keimschädigung zurückgeführt, wie auch die Veränderungen durch Fehlen des Schädelknochens als Ausdruck der Wirkung eines polyvalenten Gens anzusehen sind.

IV. Klinische Aspekte der Anencephalie

Überlebenszeit

Infolge der schweren Mißbildung ist keinem anencephalen Kind ein längeres Leben beschieden. Die Lebensdauer der eigenen Patienten betrug Stunden bis Tage. PEIPER et al. (1959) berichten von einem Anencephalus, der 10 Monate lebte; eine derartig lange Überlebenszeit ist jedoch äußerst selten.

Neurophysiologische Leistungen

GAMPER (1926) beschrieb erstmals den "Verbeugungsreflex" bei einem Mittelhirnwesen, bei dem noch Zwischenhirnanteile vorhanden waren. Die Reaktion ist ein nicht vom Labyrinth, sondern von der unteren Körperhälfte aus gesteuerter Kettenreflex, welcher am Kopf beginnt, auf den Rumpf übergreift und eine "Verbeugung" bewirkt. Der Reflex ist nicht nur in Rückenlage, wie von GAMPER beschrieben, sondern auch in Seitenlage auslösbar. Selten wird er auch bei gesunden Frühgeborenen beobachtet.

MONNIER u. WILLI (1947) berichten, daß eine schwache taktile Reizung der Fußsohle bei Anencephalen selten eine normale Beugereaktion erzeuge, sondern eher eine dorsale Streckung der großen Zehe mit Fächerphänomen hervorrufe. Diese Reaktion bleibt aber selten lokalisiert; öfter reagiert das gesamte Bein mit einer dreifachen Beugung, oder auch

das kontralaterale Bein durch transversale Irradiation. Schließlich kann die Erregung auf die oberen Extremitäten und den Kopf übergreifen: Durch longitudinale Irradiation entsteht dann ebenfalls ein Massenreflex.

Den Untersuchungen von MONNIER u. WILLI ist zu entnehmen, daß Massenreflexe bei Rautenhirnwesen leichter auszulösen sind als bei Mittelhirnwesen. Für das Zustandekommen der Massenreflexe sind auch bei Rautenhirnwesen aufsteigende Bahnen, vor allem das spinoreticuläre Vorderstrangbündel und die Hinterstränge, und absteigende Bahnen, wie die reticulospinalen und vestibulospinalen Bündel erforderlich; die Fasciculi proprii und der Processus reticularis des Rückenmarkes sind normal angelegt.

Unter Würdigung der anatomischen Befunde bei bulbopontinen Wesen und der namentlich von MAGOUN et al. erarbeiteten Bedeutung der *Formatio reticularis* für die Tonusregulierung liegt die Annahme nahe, daß die von corticalen, cerebellaren und striopallidären Einflüssen befreite *Formatio reticularis* das Zentralorgan für das Zustandekommen dieser Massenreflexe darstellt, zu denen auch der Gamper'sche "Verbeugungsreflex" gehört.

MELLENTIN konnte beim Studium eines Anencephalus Reflexbewegungen und ein "Hampelmannphänomen" bei Berührung der *Area vasculosa* auslösen. Der Saugreflex war schwach ausgebildet, der Muskeltonus normal, die Sensibilität offenbar überall vorhanden. Durch Reizung der Handflächen konnten Greifbewegungen erzeugt werden. Außerdem bestand ein deutliches Kriech-, sowie ein schwaches Schreitphänomen. Zeitweise kam es nach Kopfdrehung zu "Fechterstellung" mit Streckung des Kinnarmes (asymmetrisch-tonischer Nackenreflex). Eine Ventralflexion des Kopfes führte zeitweise zum Beinstrecken, die Dorsalflexion des Kopfes zu eindeutiger Beugung in Knie und Hüfte (symmetrischer tonischer

Nackenreflex. Die anatomische Untersuchung zeigte rostral des Rückenmarks ein durchweg schwer verbildetes Organ mit einer kümmerlichen Kleinhirnplatte und Teilen des Mesencephalon.

PEKELSKY (1921) beobachtete ein Kind, das $1/4$ Stunde lang nach der Geburt atmete, obwohl die Medulla oblongata nicht entwickelt war. Es ist deshalb anzunehmen, daß die erhaltenen Rückenmarkszentren eine Zeitlang die Funktion der Atmung aufrecht erhalten konnten. Derartige selbständige Funktionen dürften nur bei Läsionen, die frühzeitig in der Entwicklung zum Verlust der übergeordneten Strukturen führten, möglich sein.

Angaben über Struktur und Funktion der Hirnnerven bei Anencephalie stimmen im allgemeinen überein: Je nach der Ausbildung des Hirnrestes sind die Hirnnerven von N. trigeminus ab entwickelt; selten sind auch N. oculomotorius und N. trochlearis vorhanden. Nach den Untersuchungen von ZDANOV (1939) und SHINOZAKI (1928) waren alle Hirnnerven - Olfactorius, Trochlearis, Acusticus - recht dürftig; die Gefäßversorgung war dabei unzureichend. ZDANOV kam nach der Untersuchung von drei Foeten zu dem Ergebnis, daß die Hirnanlage erst zerstört wurde, nachdem die Hirnnerven angelegt waren. Aus dieser Tatsache ist auf einen sekundären Prozeß zu schließen: Die bereits angelegten peripheren Fasern entwickelten sich mit den Organen auch dann weiter, wenn die Verbindung mit der Ganglienzelle verloren ist. Die Rückbildung der Gehirnbälchen hat nicht auch die Degeneration der Kopfganglien zur Folge. Diese Anschauung vertritt auch HOLMDAHL (1952). Übereinstimmend fehlt mit dem Vorderhirn auch der Bulbus olfactorius; die Ausbildung der Fasciculi optici ist je nach der Anlage des Diencephalon verschieden; bei manchen Fällen fehlen die beiden ersten Hirnnerven und die Augenmuskelnerven; häufig ist auch der Ursprung der Mn. faciales und statoacustici atypisch.

WILLI (1953) zeigte bei einem mesorhomboencephalen Wesen, daß der Integrationsapparat aus den phylogenetisch ältesten Systemen des Hirnstamms und des Rückenmarks besteht: Tegmentum pontis, Formatio reticularis medullae oblongatae mit ihren reticulo-spinalen Bahnen, Processus reticularis und Fasciculi proprii. Diese Systeme bilden die gemeinsame efferente Bahn des extrapyramidalen Systems. Gut myelinisiert sind die primären und sekundären afferenten Systeme (dorsale Rückenmarkswurzeln, Vorderstränge und Hinterstränge) sowie die ventralen Wurzeln des Rückenmarks und die Hirnnerven V bis XII. Das vestibuläre System mit den entsprechenden vestibuloreticulären und vestibulospinalen Bündeln ist funktionsfähig, dagegen nicht das akustische System.

Wenn ein Anencephalus eine Woche oder länger lebt, hat er sicher eine vollständige Medulla oblongata mit Tegmentum pontis (VERHAART, 1934).

Anencephalie und andere Körperorgane

Außer den Veränderungen des Skeletts, die bei der Anencephalie als koordinierte Verbildung auftreten, sind besonders die innersekretorischen Drüsen genauer untersucht worden, vor allem die Hypophyse. Sofern sie überhaupt zu finden war, waren nur Hinter- und Mittellappen ausgebildet. Der drüsige Vorderlappen wird von weiten Bluträumen durchzogen, die Zahl der eosinophilen Zellen ist meist vermehrt. Die Thymusdrüse wurde oft als vergrößert, bezüglich ihrer Zellen jedoch als hypoplastisch beschrieben; jedoch schwanken die Angaben außerordentlich, wie auch die über die Schilddrüse. Auf einen Zusammenhang von Hypophyse und Nebennieren weist in der Arbeit von LANDAU et al. (1924) die Tatsache hin, daß sich Cholesterinester bei den Anencephalen finden, während sie beim normalen Kinde erst mehrere Monate nach der Geburt auftreten. Die Lipoidansammlung in der

schmalen Schicht der Fascicularis bei DE VECCHI (1922) würde in demselben Sinne sprechen.

OESTERN (1937) gab für die Hypophyse bei 11 Anencephalen verschiedene Lagebeziehungen an, stets jedoch vor der Cartilago sphenoccipitalis oder dem Keilbein. Die meist birnenförmige Hypophyse wechselte jeweils in der Größe erheblich; nur in 5 Fällen war eine kümmerliche Neurohypophyse vorhanden.

Abgesehen von diesen relativ häufigen und gleichartigen Aplasien oder Hypoplasien innersekretorischer Drüsen finden sich (besonders bei den "endogenen Fällen") weitere Verbildungen, so im Intestinaltrakt und am Skelettsystem, z.B. Bauch- und Nabelbrüche, Syndaktylie, usw.

Über das Gehörorgan bei Anencephalie berichtet TURKLEWITSCH (1932): Das gesamte Organ war hypoplastisch; spezifische Veränderungen konnte er jedoch nicht feststellen.

PALICH-SZANTO (1923) untersuchte die Augen von 5 Anencephalen: In der Retina fehlten die Ganglienzellen, im Sehnerv die Nervenfasern; die Glia war vermehrt. Cornea und Skleren waren unverändert, in der Uvea wurden erweiterte Gefäße festgestellt, die Conjunctiva war zellreicher. Entgegen der Auffassung von CLEMENTE (1924) und DE VECCHI (1922) hängt der häufig auftretende Exophthalmus nicht mit der Schilddrüse zusammen.

V. Diskussion

Obwohl die Anencephalie die häufigste angeborene Mißbildung des Zentralnervensystems ist und die Diagnose dieser Anomalie schon vom Aspekt her einfach gestellt werden kann, gibt es in der Literatur nicht allzu viele Arbeiten.

BALLANTYNE (1894) hat Tatsachen und Theorien erstmals klar zusammengefaßt. Jüngere Arbeiten befassen sich hauptsächlich mit den Variationen im Auftreten der Mißbildung, ausgehend von rassischen, ethnischen, geographischen und sozioökonomischen Gesichtspunkten. Auffällig ist die Abnahme im Vorkommen der Anencephalie von West- nach Osteuropa (PENROSE, 1957). In Ländern mit farbiger Bevölkerung kommt die Mißbildung offenbar seltener vor, wenn auch diese Annahme noch nicht bewiesen werden konnte. Fast alle Autoren sind der Meinung, daß es kein jahreszeitlich gebundenes Auftreten der Anencephalie gibt: Die Annahme, bei Konzeption im 2. Quartal und im 4. Quartal sei die Anencephalie häufiger, konnte in länger dauernden Untersuchungen nicht bestätigt werden (COLLMANN u. STOLLER, 1968); CASSADY (1969), der die höchste Geburtenziffer von Anencephalen im 3. Quartal verzeichnet, mußte dies während einer 6 Jahre dauernden Studienperiode auf die wesentlich höhere Gesamtgeburtenzahl in diesem Quartal zurückführen.

Eingehende erbstatistische Untersuchungen bei 81 Familien von POLMAN (1950) ergaben für exogene Faktoren keine Anhaltspunkte, stützten aber die Annahme der Erbbedingtheit dieser Mißbildung; eine monomere Recessivität ist demnach wahrscheinlich, peristatistische Momente allein können bei der Kausal-Genese der Anencephalie kaum ausschlaggebend sein. Blutsverwandtenehen bzw. wechselseitiges Heiraten zwischen Angehörigen von Sippen, in welchen Anencephalie auftrat, sind nach POLMAN als besonders disponierend anzusehen.

Noxen verschiedener Art (Medikamente, Röntgenstrahlen etc.) können das sich rasch entwickelnde Vorderende des Embryos in der 4. Woche der intrauterinen Entwicklung schädigen und deshalb für die Entstehung einer Anencephalie verantwortlich gemacht werden. Toxizität, Dosierung, Zeit der Verabreichung, aber auch kindliche Erbfaktoren spielen dabei eine Rolle. Es ist möglich, daß eine Schädigung durch Medikamente oder Röntgenstrahlen vor allem die Gefäßentwicklung betrifft, weniger das Nervenepithel (VOGEL u. MacCLENAHAN, 1958).

Bei der Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Alter und dem Auftreten der Anencephalie gehen die Ansichten der Autoren auseinander; während RECORD u. McKEOWN (1949), INGALLS et al. (1954), COLLMANN u. STOLLER (1962) keinen Zusammenhang feststellen konnten, berichten COFFEY u. JESSOP (1957) sowie EDWARDS (1958) über eine zunehmende Häufigkeit mit steigendem Alter der Mutter. Dagegen fanden SMITHELLS et al. (1946) einen höheren Anteil von anencephalen Kindern bei Müttern unter 23 Jahren. Der Einfluß des mütterlichen Alters ist jedoch verantwortlich für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko für Anencephalie und der Geburtenfolge (NAGGAN, 1971).

Sämtliche Autoren berichten übereinstimmend, daß eine große Anzahl von Anencephalen Frühgeborene sind:

Nach CASSADY (1971) werden 58 % der Anencephalen nach weniger als 37 Wochen geboren; nur einige waren jedoch Frühgeborene im engeren Sinne (6 % weniger als 28 Schwangerschaftswochen). Während 43 % dieser Gruppe nach Ablauf eines normalen Schwangerschaftszeitraumes (37 oder mehr Wochen) zur Welt kamen, waren nur 8 (2 %) zu spät geboren (mehr als 42 Schwangerschaftswochen). Auffällig war, daß 50 % der männlichen Anencephalen die Zeichen der Reife aufwiesen, während dies nur bei 37 % der weiblichen Anencephalen zutraf. In Größe und Gewicht lagen bei CASSADY (1971) 80 % der Anencephalen unter der unteren Normgrenze.

Ein unterschiedlich häufiges Auftreten der Anencephalie bei den Geschlechtern wird von fast allen Autoren festgestellt: Es überwiegen die weiblichen Anencephalen im Verhältnis 2:1. Eine befriedigende Erklärung dafür wird nicht gegeben; auch die Hypothese, daß ein Mangel an Corticotropin-freisetzendem Faktor verantwortlich sei, ist statistisch nicht gesichert, eher schon die Annahme eines unterschiedlich großen foetalen Verlustes durch Aborte männlicher Keimlinge.

Anencephalie und assoziierte Mißbildungen werden vielfach auf dieselbe Keimschädigung zurückgeführt.

Das Regulationsorgan beim Zustandekommen von Massenreflexen, zu denen der "Gampersche Verbeugungsreflex" bei Anencephalie gehört, dürfte die Formatio reticularis sein (EHLER et al., 1959). Die erhaltenen Rückenmarkszentren können vermutlich eine Zeitlang die Funktion der Atmungssteuerung übernehmen.

VI. Zusammenfassung

1. Die Anencephalie ist die häufigste angeborene Mißbildung des Zentralnervensystems. Infolge der typischen Morphologie bereitet ihre Erkennung keine Schwierigkeit.
2. Im Auftreten der Anencephalie können regionale und rassische Differenzen festgestellt werden (Abnahme in Europa von Westen nach Osten; geringeres Vorkommen unter der schwarzen Bevölkerung).
3. Jahreszeitlich gebundene Häufigkeitsschwankungen der Anencephalie wurden beobachtet, sind jedoch statistisch nicht gesichert.

4. Es ist anzunehmen, daß die Anencephalie vorwiegend erbbedingt ist und einem monomer recessiven Erbgang folgt. Blutsverwandtenehen sowie wechselseitiges Heiraten zwischen Angehörigen von Sippen, in welchen Anencephalie auftrat, sind als besonders disponierend anzusehen.
5. Noxen verschiedener Art (Medikamente, Röntgenstrahlen etc.) können für die Entstehung der Anencephalie verantwortlich gemacht werden. Dabei spielen Toxizität, Dosierung, Zeit der Verabreichung, eine Rolle, sind aber auch kindliche Erbfaktoren von Bedeutung.
6. Es besteht keine signifikante Differenz im Durchschnittsalter von Müttern anencephaler Kinder und Mütter gesunder Kinder. Der Einfluß des mütterlichen Alters ist jedoch verantwortlich für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko für Anencephalie und der Geburtenfolge.
7. Anencephale sind häufig Frühgeborene. Während 50 % der männlichen Anencephalen die Reifezeichen aufweisen, ist dies bei den weiblichen Anencephalen nur in 37 % der Fall.
8. Weibliche Anencephale sind häufiger (Verhältnis 2:1), was wohl durch eine höhere foetale Absterberate bei den männlichen Anencephalen zu erklären ist.
9. Die Lebensdauer der Anencephalen beträgt Stunden bis Tage; selten leben sie mehrere Monate.
10. Die neurophysiologischen Leistungen bei Anencephalie werden von den jeweils vorhandenen Hirnstrukturen bestimmt. Charakteristisch ist das Auftreten von "Massenreflexen".
11. Assoziierte Mißbildungen betreffen vor allem das Schädelskelett und die endokrinen Drüsen, selten auch andere Körperorgane.

VII. Literatur

- ANDRÉ-THOMAS: Études neurologiques sur le nouveau-né et le jeune nourrisson. Masson, Paris 1952
- BARSKY, D., J.BEBIN: Anencephaly, a case report with brain and ocular pathologic studies.
J.Pediat.Ophthalm. 1967, 18
- CASSADY, G.: Anencephaly. A 6 year study of 367 cases.
Amer.J.Obstet.Gynec. 103, 1154 (1969)
- COFFEY, V.P., W.J.E.JESSOP: A study of 137 cases of anencephaly. Brit.J.Prev.Soc.Med. 11, 174 (1957)
- COLLMANN, R.D., A.STOLLER: The occurrence of anencephalus in the State of Viktoria, Australia.
J.Ment.Defic.Res. 12, 22 (1968)
- EDWARDS, J.H.: Congenital malformations of the central nervous system in Scotland.
Brit.J.Prev.Soc.Med. 12, 115 (1958)
- ERNST, P.: Mißbildungen des Nervensystems; in F.SCHWALBE, Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Bd.III. Fischer, Jena 1909
- GAMPER, E.: Bau und Leistungen eines menschlichen Mittelhirnwesens. Teil I und II. Z.Neurol. 102, 154; 104, 49 (1926)
- GREBE, H.: Eineiige Zwillinge mit diskordanter Anenzephalie. Virchows Arch.Path.Anat. 316, 116 (1949)
- GREEN, C.R.: The frequency of maldevelopment in man. The need of improved statistics.
Amer.J.Obstet.Gynec. 90, 994 (1964)
- HAVELI, H.S.: Congenital malformations in Israel.
Brit.J.Prev.Soc.Med. 21, 66 (1967)
- HORNE, H.E.: Anencephaly in four consecutive pregnancies. Fertil.Steril. 9, 67 (1958)

- INGALLS, T.H., F.J.CURLEY, R.H.PRINDLE: Anoxia as a cause of fetal death and congenital defect in the mouse. *Amer.J.Dis.Child.* 80, 34 (1950)
- INGALLS, T.G., T.F.PUGH, B.MacMAHON: Incidence of an-encephalus, spina bifida and hydrocephalus related to birth rank and maternal age. *Brit.J.Prev.Soc.Med.* 8, 17 (1954)
- JONES, W.R.: Anencephalus: A 23-year survey in a Sydney hospital. *Med.J.Aust.* I, 104 (1967)
- KUYPERS, H.M., H.HUISJIS: Anencefalie. *Nederl.Tijdschr. Geneesk.* 115, 1075 (1971)
- LECK, I., E.L.M.MILLER: Short-term changes in the incidence of malformations. *Brit.J.Prev.Soc.Med.* 17, 1 (1963)
- LECK, I., R.G.RECORD: Seasonal incidence of anencephalus. *Brit.J.Prev.Soc.Med.* 20, 67 (1966)
- MacMAHON, B., T.F.PUGH, T.H.INGALLS: Anencephalus, spina bifida and hydrocephalus; incidence related to sex, race, and season of birth and incidence in siblings. *Brit.J.Prev.Soc.Med.* 7, 211 (1953)
- MacKEOWN, T., R.G.RECORD: Seasonal incidence of congenital malformations of the central nervous system. *Lancet* I, 192 (1951)
- MONNIER, M., H.WILLI: Die integrative Tätigkeit des Nervensystems beim normalen Säugling und beim bulbo-spinalen Anencephalen (Rautenhirnwesen). *Ann.Paediat.* 169, 289 (1947)
- MORGAGNI, J.B.: De sedibus et causis morborum per anatomen indignatis. Venezia 1761 (N.Y.Acad.Med., New York 1960)
- NAGGAN, L.: Anencephaly and spina bifida in Israel. *Pediatrics* 47, 577 (1971)
- OSTERTAG, B.: Mißbildungen. Grundzüge der Entwicklung und Fehlentwicklung, Die Einzelformen der Verbildungen (einschließlich Syringomyelie); in Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Nervensystem (herausg.W.SCHOLZ). Bd. 13/4. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956

PEIPER, A.: Die Eigenart der kindlichen Hirntätigkeit.
3.Aufl. Edition Leipzig 1964

PEIPER, A., H.-C. HEMPEL, W. WÜNSCHER: Der Gampersche Ver-
beugungsreflex. Mschr. Kinderheilk. 107, 393 (1959)

PENROSE, L.S.: Genetics of anencephaly. J.Ment.Defic.Res. 1,
4 (1957)

POLMAN, A.: Anencephaly, spina bifida, and hydrocephaly.
Genetica 25, 29 (1950)

SMITHELLS, R.W., E.R. CHINN, D. FRANKLIN: Anencephaly in
Liverpool. Develop. Med. Child Neurol. 6, 231 (1964)

STERNBERG, H.: Über Spaltbildungen des Medullarrohres bei
jungen menschlichen Embryonen. Ein Beitrag zur Ent-
stehung der Anencephalie und der Rachischisis.
Virchows Arch. Path. Anat. 272, 325 (1929)

VOGEL, F.S., J. McCLENAHAN: Anomalies of major cerebral
arteries associated with congenital malformations
of the brain. Amer. J. Path. 28, 701 (1952)

Lebenslauf

Ich, Hartwin Ludwig Kolbe, wurde am 25.9.1939 in Königsberg/Ostpr. als Sohn des Facharztes für Innere Medizin, Dr.med.Erwin Kolbe, und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Meier, geboren.

Nach der Flucht 1945 besuchte ich 2 Jahre die Volksschule in Fettinghofen/Kreis Ingolstadt und anschließend nach dem Umzug meiner Eltern nach Ingolstadt die dortige Lutherschule von 1947-49. 1949 trat ich in die Christoph-Scheiner-Oberrealschule in Ingolstadt ein, die ich 1958 nach bestandenen Abitur verließ. Nach einjähriger Bundeswehrdienstzeit begann ich 1959 an der Universität München mit dem Medizinstudium. 1964 wechselte ich an die Universität Erlangen und schloß 1967 dort das Medizinstudium mit dem Staatsexamen ab.

Ab 1967 war ich erst als Medizinalassistent, dann als Assistenz- und Stationsarzt, im Städtischen Krankenhaus in Ingolstadt bis zum 31.8.1972 tätig.

1966 heiratete ich meine Ehefrau Barbara, geb. Weinzierl.

